

ORIGINAL

Evaluación de la efectividad de la terapia ISCI a largo plazo mediante el objetivo combinado de descenso de HbA_{1c} y ausencia de hipoglucemia grave



Carmen Quirós^{a,*}, Clara Viñals^b, Marga Giménez^{b,c,d}, Daria Roca^b e Ignacio Conget^{b,c,d}

^a Servicio de Endocrinología y Nutrición, Hospital Universitari Mútua de Terrassa, Terrassa, Barcelona, España

^b Unidad de Diabetes, Servicio de Endocrinología y Nutrición, Hospital Clínic de Barcelona, Barcelona, España

^c Institut d'Investigacions Biomèdiques August Pi i Sunyer (IDIBAPS), Barcelona, España

^d Centro de Investigación Biomédica en Red de Diabetes y Enfermedades Metabólicas Asociadas (CIBERDEM), Barcelona, España

Recibido el 22 de septiembre de 2018; aceptado el 20 de marzo de 2019

Disponible en Internet el 24 de mayo de 2019

PALABRAS CLAVE

Diabetes tipo 1;
Bomba de insulina;
Infusión subcutánea
continua de insulina;
Efectividad

Resumen

Objetivo: Menos de un tercio de los pacientes con diabetes tipo 1 (DT1) consiguen el objetivo de punto de corte establecido como control metabólico óptimo (HbA_{1c} < 7%). Sin embargo, reducciones porcentuales de HbA_{1c} y la prevención de hipoglucemias graves (HG) han demostrado beneficios clínicamente relevantes. Por ello, el objetivo de este estudio ha sido evaluar la efectividad de la terapia con infusión subcutánea continua de insulina (ISCI) a los 5 años de seguimiento en una cohorte de pacientes de una unidad especializada mediante objetivos combinados de descenso de HbA_{1c} y ausencia de HG.

Material y métodos: Estudio observacional retrospectivo que incluye a 178 pacientes que iniciaron terapia ISCI de manera consecutiva entre los años 2003 y 2008. Se han analizado las características basales de los individuos, la HbA_{1c} inicial y a los 5 años de tratamiento con ISCI y la presencia o no de HG. Se calcularon las variables combinadas: a) descenso de al menos 0,5 puntos de HbA_{1c} y ausencia de HG en los últimos 2 años; b) HbA_{1c} a los 5 años < 7,5% sin HG en los últimos 2 años; c) HbA_{1c} < 8,5% sin HG en los últimos 2 años, y d) descenso ≥ 0,5 puntos y/o HbA_{1c} < 7,5% a los 5 años sin presencia de HG en los 2 últimos años de seguimiento.

Resultados: Veintisiete de los 178 pacientes fueron excluidos debido a pérdida del seguimiento o abandono de la terapia ISCI. Se analizó a 151 pacientes (edad 37,4 ± 10,5 años, 64% mujeres, 19,2 ± 10,7 años de evolución de la DT1). Las 2 indicaciones principales para el inicio de ISCI fueron: control metabólico subóptimo (60,9%) e HG o hipoglucemia desapercibida (28,5%). Las HbA_{1c} de la cohorte total y de control metabólico subóptimo fueron de 8,0 ± 1,2 y 8,4 ± 1,1% al inicio de la terapia ISCI y de 7,8 ± 1,2 y 8,0 ± 1,3% a los 5 años (p = 0,104 y p = 0,016), respectivamente. En la cohorte global un 55,5% de los pacientes alcanzaron a los 5 años el objetivo combinado HbA_{1c} < 7,5% y/o un descenso ≥ 0,5% sin HG.

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: cquiros@mutuaterrassa.cat (C. Quirós).

KEYWORDS

Type 1 diabetes mellitus;
 Insulin pump;
 Continuous subcutaneous insulin pump;
 Effectiveness

Conclusiones: Tras 5 años de terapia ISCI más de la mitad de nuestros pacientes consiguen el objetivo combinado de reducción significativa de HbA_{1c} y ausencia de HG. La utilización de objetivos combinados nos ofrece la posibilidad de evaluar la efectividad de las terapias en la DT1 desde un punto de vista más cercano a su significado clínico.

© 2019 SEEN y SED. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

Assessment of the effectiveness of long-term insulin pump therapy using a combined goal of HbA_{1c} decrease and absence of severe hypoglycemia

Abstract

Objective: Less than one third of patients with type 1 diabetes mellitus (T1DM) achieve the cut-off value proposed as good metabolic control by most guidelines, HbA_{1c} < 7%. However, HbA_{1c} reductions and prevention of severe hypoglycemia (SH) have shown clinically relevant benefits. The study objective therefore was to assess the effectiveness of continuous subcutaneous insulin infusion (CSII) therapy at 5 years of follow-up in a cohort of patients attending a specialized unit using HbA_{1c} reduction and absence of SH as combined goals.

Methods: A retrospective, observational study on 178 patients with T1DM who started CSII treatment at Hospital Clinic of Barcelona between 2003 and 2008. HbA_{1c} levels at baseline and after 5 years of treatment with CSII and presence or absence of SH were recorded. The combined variables calculated included: a) HbA_{1c} reduction by ≥ 0.5 points and absence of SH in the last 2 years; b) HbA_{1c} at 5 years < 7.5% and no SH in the last 2 years; c) HbA_{1c} < 8.5% and no HG in the last 2 years, and d) HbA_{1c} reduction by ≥ 0.5 points and/or HbA_{1c} < 7.5% at 5 years with no SH in the last 2 years of follow-up.

Results: Twenty-seven of the 178 patients were excluded due to loss to follow-up or CSII discontinuation. A total of 151 patients (aged 37.4 ± 10.5 years, 64% women, diabetes duration of 19.2 ± 10.7 years) were therefore analyzed. The 2 main reasons for starting CSII were suboptimal metabolic control (60.9%) and severe hypoglycemia/hypoglycemia unawareness (28.5%). HbA_{1c} levels in the total cohort and in patients with suboptimal metabolic control were 8.0 ± 1.2 and $8.4 \pm 1.1\%$ at CSII start and 7.8 ± 1.2 and $8.0 \pm 1.3\%$ at 5 years of treatment ($P = .104$ and $P = .016$) respectively. In the overall cohort, 55.5% of patients achieved at 5 years the combined goal of HbA_{1c} < 7.5% and/or HbA_{1c} reductions $\geq 0.5\%$ without SH.

Conclusions: After 5 years of CSII therapy, more than half of the patients achieved the combined goal of significant HbA_{1c} reduction and absence of SH. The use of combined goals offers the opportunity to assess the effectiveness of T1DM treatment from a clinically more meaningful point of view.

© 2019 SEEN y SED. Published by Elsevier España, S.L.U. All rights reserved.

Introducción

Las personas con diabetes tipo 1 (DT1) presentan una mayor mortalidad por cualquier causa y por enfermedad cardiovascular que aquellas sin DT1. Además, estudios epidemiológicos han mostrado que el riesgo relativo aumenta a medida que la HbA_{1c} es superior¹.

Los datos derivados del estudio *Diabetes Control and Complications Trial* (DCCT) demostraron que el control glucémico intensivo de los pacientes con DT1 presenta importantes beneficios en la aparición de complicaciones, tanto micro como macrovasculares^{2,3}, por lo que a día de hoy la mayoría de las guías clínicas establecen una HbA_{1c} < 7% como objetivo de control glucémico. Sin embargo, no solo la consecución de este valor de HbA_{1c} concreto, sino que también la reducción de un porcentaje en el valor de HbA_{1c} demostró beneficios en dichos ensayos clínicos. Por ejemplo, en el estudio DCCT una reducción relativa de un

10% en la HbA_{1c} se asoció con una reducción del 44% del riesgo de progresión de retinopatía y un 30% de neuropatía clínica⁴⁻⁶.

No obstante, datos de múltiples cohortes de pacientes con DT1 nos muestran que en la mayoría de los casos no se alcanza dicho objetivo de control^{7,8} y la aparición de hipoglucemias es una de las barreras más importantes para ello⁹. Además, la presencia de hipoglucemia grave (HG) se ha asociado en algunos estudios con un aumento tanto de la mortalidad como de la enfermedad cardiovascular en los pacientes con DT1¹⁰⁻¹³.

La efectividad de la terapia con infusión subcutánea continua de insulina (ISCI) ha sido ampliamente evaluada tanto en ensayos clínicos como en la práctica clínica habitual, con resultados muy variables debido a múltiples diferencias en el diseño de los estudios (características de los pacientes incluidos, tipos de dispositivos utilizados, tiempo de seguimiento, etc.)¹⁴, pero utilizada en los pacientes adecuados

ha demostrado sus beneficios a largo plazo tanto en la reducción de la hipoglucemia como en la mejoría de la HbA_{1c}^{15,16}.

Sin embargo, hasta la fecha no existen estudios que evalúen la efectividad de la terapia ISCI a largo plazo con objetivos que combinen reducción de HbA_{1c} e HG. Por ello, nuestro objetivo ha sido evaluar la efectividad de la terapia ISCI a los 5 años de seguimiento en una cohorte de pacientes de una unidad especializada mediante objetivos combinados de descenso de HbA_{1c} y ausencia de HG, aportando así un análisis de la efectividad de dicha terapia desde un punto de vista eminentemente clínico.

Pacientes y métodos

Se han reanalizado los datos recogidos en el estudio observacional, retrospectivo, unicéntrico, previamente publicado¹⁵, en el que se revisaron tanto las historias clínicas como las bases de datos de todos los pacientes con DT1 seguidos en una unidad especializada, que habían iniciado tratamiento con bomba de insulina durante los años 2003 a 2008, de forma que todos los pacientes tenían al menos un seguimiento de 5 años de tratamiento con ISCI.

Dichos pacientes habían iniciado tratamiento con ISCI siguiendo los criterios del *Servei Català de la Salut*: a) control subóptimo (el tratamiento intensificado con múltiples dosis de insulina [MDI] no es capaz de conseguir un valor de HbA_{1c} < 7,5% sin hipoglucemias de repetición); b) episodios recurrentes de HG; c) dificultades importantes en el control glucémico nocturno; d) necesidad de optimizar el control en el contexto de embarazo o planificación del mismo; e) progresión rápida de la dolencia y enfermedad microvascular precoz; f) alergia a insulina o lipoatrofia severa, y g) horarios de trabajo variables. Asimismo, en todos ellos se había descartado la existencia de contraindicaciones para la terapia ISCI que, en general, incluyen la incapacidad para mantener un autocontrol en el tratamiento de la DM bajo MDI, mala adherencia al tratamiento y a las visitas fijadas con su equipo terapéutico o la evidencia de un trastorno psiquiátrico.

Todos los pacientes incluidos habían acudido a una sesión informativa acerca de la terapia previamente al inicio de la misma. Posteriormente, habían participado en el programa específico de educación terapéutica establecido en nuestro centro, en el que participan tanto enfermeras educadoras como endocrinólogos. Dicho programa consiste en 4 visitas semanales en grupos de 4 personas durante un mes, visitas individuales cada uno o 2 meses según los requerimientos en los primeros 6 meses, y visitas de reevaluación a los 6 y 12 meses.

El estudio fue aprobado por el Comité Ético del Hospital Clínic i Universitari de Barcelona y todos los sujetos incluidos en el mismo dieron su consentimiento informado por escrito.

Previamente al inicio del tratamiento con ISCI se recogieron los siguientes datos: sexo, duración de la enfermedad, indicación para el inicio del tratamiento con ISCI, HbA_{1c} y número de HG en los últimos 2 años. Asimismo, se recogió la última HbA_{1c} (Tosoh G8 Automated HPLC Analyzer, rango normal 4-6%) disponible a los 5 años de seguimiento y los datos de hipoglucemias en ese mismo momento. La HG se definió como aquellos episodios de hipoglucemia en que el

paciente precisó la ayuda de una tercera persona para su resolución por clínica neuroglucopénica importante.

Se analizaron tanto la cohorte total de pacientes como 2 grupos establecidos según la indicación para el inicio del tratamiento con ISCI: mal control metabólico o episodios de HG recurrente. Se analizó en cada uno de los grupos el porcentaje de pacientes que habían alcanzado a los 5 años objetivos combinados de reducción de HbA_{1c} (con diferentes puntos de corte) y ausencia de HG durante los 2 últimos años de tratamiento. Asimismo, se analizó si ciertas características basales podían predecir la consecución de dichos objetivos a largo plazo.

Específicamente los objetivos combinados analizados fueron: HbA_{1c} a los 5 años < 7,5% sin HG en los últimos 2 años; HbA_{1c} a los 5 años < 8,5% sin HG en los últimos 2 años; reducción $\geq 0,5$ puntos de HbA_{1c} sin HG en los últimos 2 años; descenso $\geq 0,5$ puntos y/o HbA_{1c} < 7,5% a los 5 años sin HG en los 2 últimos años.

Los resultados se presentan como media \pm desviación estándar o proporciones. Las comparaciones entre los datos basales y a los 5 años se realizaron mediante el test t-Student para muestras pareadas. Se realizó un análisis de regresión múltiple para analizar la posible relación entre las variables basales y los resultados obtenidos a los 5 años. Una $p < 0,05$ fue considerada estadísticamente significativa.

Resultados

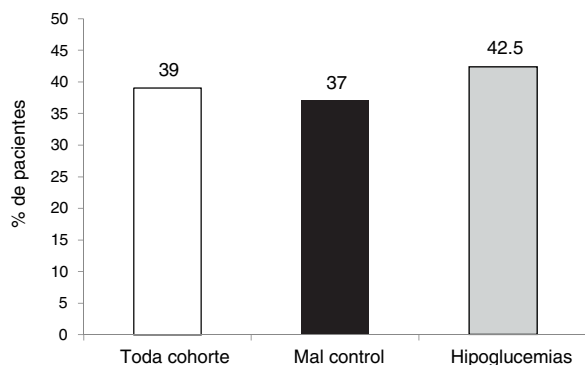
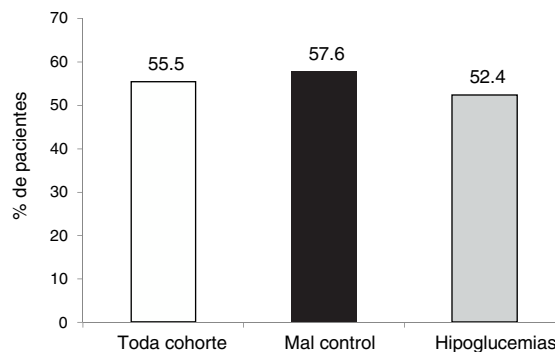
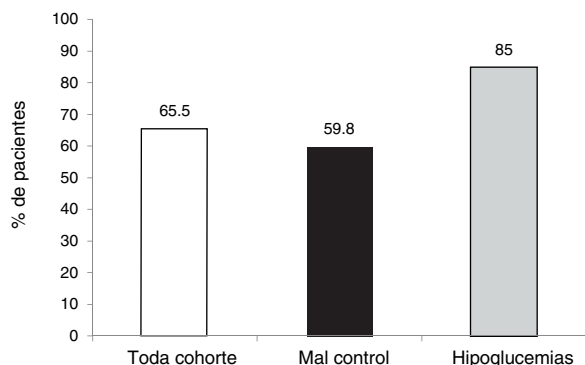
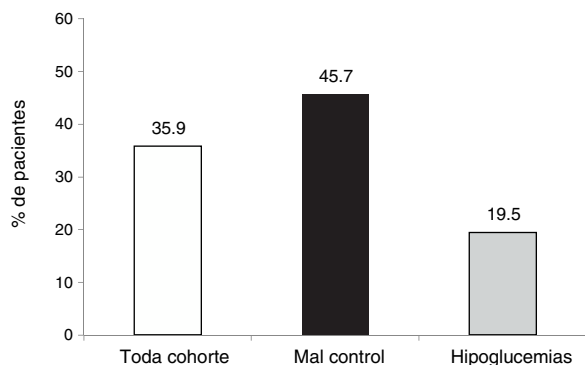
Ciento setenta y ocho pacientes iniciaron terapia ISCI entre 2003 y 2008, pero 27 de ellos no fueron analizados debido a que no completaron los 5 años de seguimiento por distintas razones (7 por ausencia de resolución de la indicación principal ¿por tanto, fracaso de la terapia?, 6 por deseo del paciente y 14 por razones desconocidas). De los 151 pacientes incluidos en el estudio, el 63,6% eran mujeres, tenían una edad de $37,4 \pm 10,5$ años, con una evolución de la DT1 de $19,2 \pm 10,7$ años y una HbA_{1c} media de $8,0 \pm 1,2\%$ (las características basales de los subgrupos se especifican en la [tabla 1](#)). Las razones principales para el inicio de la terapia ISCI fueron: 1) control metabólico subóptimo (92 pacientes, 60,9%); 2) hipoglucemia de repetición o episodios de HG (43 pacientes, 28,5%); 3) gestación o planificación de la gestación (10 mujeres, 6,6%), y 4) otras indicaciones (6 pacientes, 7%). La HbA_{1c} inicial de toda la cohorte fue de $8,0 \pm 1,2\%$, mientras que a los 5 años fue de $7,8 \pm 1,2\%$ ($p = 0,1$). Sin embargo, en el grupo de pacientes que había iniciado la terapia por mal control metabólico la HbA_{1c} se redujo de forma significativa (de $8,4 \pm 1,1$ a $8,0 \pm 1,3\%$; $p < 0,005$).

Los resultados en cuanto a la consecución de objetivos combinados de reducción de HbA_{1c} con diferentes puntos de corte y disminución de la incidencia de hipoglucemias tanto en la cohorte total como en los diferentes grupos según indicación pueden observarse en las [figuras 1-4](#).

Los objetivos de reducción de HbA_{1c} por debajo de 7,5 y un 8,5% erradicando los episodios de HG se alcanzaron en un 39 y 65,5% de los casos, respectivamente, en la cohorte global, siendo estos porcentajes más elevados en el grupo de pacientes que iniciaron terapia ISCI por hipoglucemia en ambos casos. Los puntos de corte de 7,5 y 8,5% fueron elegidos dado que son el valor de HbA_{1c} por encima del cual el *Servei Català de la Salut* el *National Institute for Health*

Tabla 1 Características basales de los pacientes incluidos en el estudio

	Cohorte total n = 151	Mal control n = 92	Hipoglucemia n = 43	p
Sexo (% mujer)	63,6	62	55,8	0,497
Evolución DM (años)	19,2 ± 10,7	17,3 ± 11,4	19,9 ± 9,5	0,197
Edad inicio ISCI (años)	37,4 ± 10,5	37,1 ± 11,7	39,1 ± 9,0	0,319
IMC (mg/kg/m ²)	24,7 ± 4,6	25,1 ± 3,8	23,6 ± 4,7	0,056
HbA _{1c} (%)	8,0 ± 1,2	8,4 ± 1,1	7,3 ± 1,0	<0,05

Fuente: Quirós et al.¹⁵.**Figura 1** Grado de consecución del objetivo HbA_{1c} < 7,5% a los 5 años sin HG en los últimos 2 años.**Figura 4** Descenso ≥ 0,5 puntos y/o HbA_{1c} < 7,5% a los 5 años sin HG en los 2 últimos años.**Figura 2** Grado de consecución del objetivo HbA_{1c} < 8.5% a los 5 años sin HG en los últimos 2 años.**Figura 3** Reducción ≥ 0,5 puntos de HbA_{1c} sin HG en los últimos 2 años.

and Care Excellence aconsejan iniciar terapia ISCI debido a mal control metabólico con MDI.

En cuanto al objetivo de reducir la HbA_{1c} al menos en 0,5 puntos sin HG, un 35,9% de los pacientes de nuestra cohorte lo alcanzaron, siendo en este caso menor dicho porcentaje en los pacientes que iniciaban la terapia por hipoglucemia, dado que en este grupo la HbA_{1c} inicial era claramente inferior (7,3%).

Sin embargo, en cuanto al objetivo que contempla tanto el descenso ≥ 0,5 puntos como la HbA_{1c} < 7,5% a los 5 años sin HG, los porcentajes de consecución en ambos grupos fueron similares, siendo de un 55,5%.

Por último, se analizó mediante regresión múltiple si alguna de las características basales recogidas eran predictoras de la consecución del objetivo combinado de disminución ≥ 0,5 puntos y/o HbA_{1c} < 7,5% a los 5 años sin HG en los 2 últimos años. Ninguna de las variables recogidas (sexo, edad, años de evolución de la diabetes, IMC o HbA_{1c} basal) permiten predecir la consecución de dicho objetivo combinado a los 5 años de la terapia.

Discusión

El nuevo análisis de los datos del estudio previamente publicado¹⁵ muestra que más de la mitad de los pacientes que inician ISCI en un centro de referencia para esta terapia tras el fracaso de MDI alcanzan el objetivo combinado de reducción significativa de HbA_{1c} y erradicación de HG a largo plazo.

Como en todas las terapias para la diabetes, el grado de descenso de la HbA_{1c} está directamente relacionado con la HbA_{1c} basal, por lo que no exclusivamente alcanzar el

grado de control metabólico óptimo (fijado actualmente en $HbA_{1c} \leq 7\%$ en la mayoría de las guías clínicas) está relacionado con la obtención de beneficio terapéutico. Los datos del estudio DCCT ya demostraron que una reducción de «únicamente» un 0,3% de HbA_{1c} de forma sostenida consigue reducir de forma significativa la progresión de retinopatía diabética¹⁷. Asimismo, el seguimiento a largo plazo de esos mismos pacientes muestra que el aumento de mortalidad se produce solo a partir de una HbA_{1c} superior al 9%¹⁸. Datos de un estudio poblacional sueco apuntan en la misma dirección, ya que la mortalidad total de los pacientes con $HbA_{1c} < 6,9\%$ no difería de aquellos con una HbA_{1c} entre 7 y 7,8%¹.

Por otro lado, en los últimos años, tanto la reducción de los objetivos glucémicos como la utilización de dispositivos de monitorización continua de glucosa han puesto de manifiesto que la hipoglucemia es la complicación aguda más frecuente del tratamiento insulínico. La presencia de hipoglucemia leve no solo altera la calidad de vida de los pacientes¹⁹, sino que constituye una de las principales barreras para la optimización de los niveles de HbA_{1c} . Asimismo, el aumento de la frecuencia de la hipoglucemia leve es el mayor determinante de la aparición de hipoglucemias desapercibidas y este, a su vez, de la aparición de HG²⁰. Datos del seguimiento a largo plazo del estudio DCCT han demostrado que tras 27 años de seguimiento, en el 8% de los pacientes con DT1 incluidos la causa de la muerte fue la hipoglucemia²¹, y otros estudios poblacionales sustentan esta relación entre HG y mortalidad^{10,11}.

Por todas estas razones, varios autores y diversas guías clínicas han optado en los últimos años por la individualización de los objetivos terapéuticos²². Los pacientes incluidos en nuestro estudio han iniciado terapia con bomba de insulina tras el fracaso de las MDI como tratamiento, bien sea por la persistencia de una HbA_{1c} elevada o por la presencia de hipoglucemias, a pesar de un manejo correcto de la terapia. Por tanto, se trata de pacientes con DT1 con control lábil en los que la consecución de una HbA_{1c} inferior a 7% puede ser altamente compleja sin la contrapartida de un elevado número de hipoglucemias.

Especialmente en estos casos, el análisis de los resultados de la terapia ISCI con objetivos combinados que incluyan la no aparición de HG con la mejoría de HbA_{1c} en diversos grados puede ser relevante desde un punto de vista clínico. El hecho de que más de la mitad de los pacientes consigan el objetivo combinado de descenso de $HbA_{1c} \geq 0,5$ puntos y/o $HbA_{1c} < 7,5\%$ a los 5 años sin HG en los 2 últimos años o que más de dos tercios tengan una $HbA_{1c} < 8,5\%$ sin HG en los 2 últimos años parecen resultados clínicamente resaltables, aunque dejan margen para la mejora.

Sin lugar a dudas, este estudio posee varias limitaciones: 1) el hecho de no disponer de grupo control de pacientes en tratamiento con MDI no nos permite comparar los resultados con dicha terapia, si bien es cierto que los sujetos incluidos son pacientes en los que ha fracasado la terapia con MDI a pesar de la realización de ciclos de optimización de control; 2) como estudio retrospectivo, los datos de HG se han recogido a través de los reportes de los médicos tratantes en la historia clínica, aunque, dada la naturaleza de los episodios y que el equipo médico tiene dentro de su práctica

habitual la recogida de este dato, nos parece poco probable la infravaloración de estos episodios; 3) dado que el estudio se ha llevado a cabo en una unidad especializada para este tipo de tratamiento, cabe tener en cuenta que los resultados pueden no ser extrapolables a otro tipo de centros; 4) puesto que se trata de un seguimiento a largo plazo, es posible que los dispositivos ISCI evaluados no sean los utilizados actualmente por la mayoría de los pacientes, pero esta es una limitación inherente a la evaluación de los tratamientos con dispositivos tecnológicos a largo plazo.

En conclusión, dados los conocimientos actuales acerca de la relación entre niveles de HbA_{1c} , presencia de HG y morbimortalidad a largo plazo en pacientes con DT1, el uso de objetivos combinados para la evaluación de la efectividad de las terapias para esta enfermedad es clínicamente relevante. La efectividad de la terapia ISCI a largo plazo en pacientes con DT1 en los que ha fracasado la terapia con MDI en una unidad especializada evaluada mediante objetivos combinados es superior al 50%.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

Bibliografía

1. Lind M, Svensson AM, Kosiborod M, Gudbjörnsdóttir S, Pivodic A, Wedel H, et al. Glycemic control and excess mortality in type 1 diabetes. *N Engl J Med*. 2014;371:1972–82.
2. Lachin JM, White NH, Hainsworth DP, Sun W, Cleary PA, Nathan DM. Effect of intensive diabetes therapy on the progression of diabetic retinopathy in patients with type 1 diabetes: 18 years of follow-up in the DCCT/EDIC. *Diabetes*. 2015;64:631–42.
3. The Diabetes Control and Complications Trial/Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications (DCCT/EDIC) Study Research Group. Intensive diabetes treatment and cardiovascular disease in patients with type 1 diabetes. *N Engl J Med*. 2006;353:2213–24.
4. The DCCT Research group. The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of long-term complications in insulin-dependent diabetes mellitus. *N Engl J Med*. 1993;329:977–86.
5. The relationship of glycemic exposure (HbA_{1c}) to the risk of development and progression of retinopathy in the Diabetes Control and Complications Trial. *Diabetes*. 1995;44:968–83.
6. Subramanian S, Hirsch IB. Intensive diabetes treatment and cardiovascular outcomes in type 1 diabetes mellitus: Implications of the Diabetes Control and Complications Trial/Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications Study 30-year follow-up. *Endocrinol Metab Clin North Am*. 2018;47:65–79.
7. Miller KM, Foster NC, Beck RW, Bergensta RM, DuBose SN, DiMeglio LA, et al. Current state of type 1 diabetes treatment in the U.S.: Updated data from the T1D exchange clinic registry. *Diabetes Care*. 2015;38:971–8.
8. Amor AJ, Cabrer M, Giménez M, Vinagre I, Ortega E, Conget I. Situación clínica de una cohorte de pacientes con diabetes tipo 1 más de 2 décadas después del inicio. Resultados de un programa específico de seguimiento en una unidad de referencia. *Endocrinol Nutr*. 2016;63:339–44.
9. Cryer PE. The barrier of hypoglycemia in diabetes. *Diabetes*. 2008;57:3169–76.

10. McCoy RG, van Houten HK, Ziegenfuss JY, Shah ND, Wermers RA, Smith SA. Increased mortality of patients with diabetes reporting severe hypoglycemia. *Diabetes Care*. 2012;35:1897–901.
11. Lu CL, Shen HN, Hu SC, Wang JD, Ly CI. A population-based study of all cause mortality and cardiovascular disease in association with prior history of hypoglycemia among patients with T1D. *Diabetes Care*. 2016;39:1571–8.
12. Giménez M, López JJ, Castell C, Conget I. Hypoglycaemia and cardiovascular disease in type 1 diabetes. Results from the Catalan National Public Health registry on insulin pump therapy. *Diabetes Res Clin Pract*. 2012;96: e23-5.
13. Giménez M, Amor AJ, Quirós C, Conget I. Hypoglycemia and risk of cardiovascular disease and all-cause mortality in insulin-treated people with type 1 and type 2 diabetes: A cohort study. *Diabetes Care*. 2015;38:316–22.
14. Pickup JC. Is insulin pump therapy effective in type 1 diabetes? *Diabet Med*. 2018, <http://dx.doi.org/10.1111/dme.13793>. En prensa.
15. Quirós C, Giménez M, Ríos P, Careaga M, Roca D, Vidal M, et al. Long-term outcome of insulin pump therapy: Reduction of hypoglycaemia and impact on glycaemic control. *Diabet Med*. 2016;33:1422–6.
16. Beato-Víbora P, Yeoh E, Rogers H, Hopkins D, Amiel SA, Choudhary P. Sustained benefit of continuous subcutaneous insulin infusion on glycaemic control and hypoglycaemia in adults with type 1 diabetes. *Diabet Med*. 2015;32:1453–9.
17. Lind M, Odén A, Fahlén M, Eliasson B. The shape of the metabolic memory of HbA_{1c}: Re-analysing the DCCT with respect to time-dependent effects. *Diabetologia*. 2010;53:1093–8.
18. Lochin J. Mortality in type 1 diabetes in the DCCT/EDIC versus the general population. *Diabetes Care*. 2016;39:1378–83.
19. Bahia L, Kupfer R, Momesso D, Cabral DAP, Tschiedel B, Puñales M, et al. Health-related quality of life and utility values associated to hypoglycemia in patients with type 1 diabetes mellitus treated in the Brazilian Public Health System: A multicenter study. *Diabetol Metab Syndr*. 2017;9:9–13.
20. Cryer PE. Mechanisms of hypoglycemia-associated autonomic failure in diabetes. *N Engl J Med*. 2013;369:362–72.
21. Orchard TJ, Nathan DM, Zinman B, Cleary P, Brillon D, Backlund JY, et al., Writing Group for the DCCT/EDIC Research Group. Association between 7 years of intensive treatment of type 1 diabetes and long-term mortality. *JAMA*. 2015;313:45–53.
22. Cryer PE. Individualized glycemic goals and an expanded classification of severe hypoglycemia in diabetes. *Diabetes Care*. 2017;40:1641–3.